

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

19 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

12 Patentschrift
10 DE 196 32 643 C 1

21 Aktenzeichen: 196 32 643.5-41
22 Anmeldetag: 13. 8. 96
43 Offenlegungstag: —
45 Veröffentlichungstag
der Patenterteilung: 22. 1. 98

51 Int. Cl.⁸:
C 07 C 63/331
C 07 C 63/72
C 07 C 65/24
C 07 C 51/353
C 07 C 51/41
C 07 B 49/00
// C07F 15/00,B01J
31/24

DE 196 32 643 C 1

Innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Erteilung kann Einspruch erhoben werden

- 73 Patentinhaber:
Great Lakes Chemical Konstanz GmbH, 78467
Konstanz, DE
- 74 Vertreter:
Patent- und Rechtsanwälte Wuesthoff & Wuesthoff,
81541 München
- 72 Erfinder:
Köhler, Bernd, Dr., 78465 Konstanz, DE; Langer,
Manfred, Dr., 55411 Bingen, DE; Mosandl, Thomas,
Dr., 78315 Radolfzell, DE
- 56 Für die Beurteilung der Patentfähigkeit
in Betracht gezogene Druckschriften:
Hattori, T. u.a.: Convenient Synthesis of
Biphenyl-2-carboxylic Acids via Nucleophilic
Aromatic Substitution Reaction
of 2-Methoxybenzoates by Aryl Grignard Reagents.

In: Bull. Chem. Soc. Jpn., (1993), Vol.66, No.10,
S.3034-3040;
Carini, David I. u.a.: Nonpeptide Angiotensin II
Receptor Antagonists: The Discovery of a Series of
N(Biphenylmethyl) imidazoles as Potent, Orally
Active Antihypertensives. In: J. Med. Chem., 1991,
Vol.34, S.2525-2547;
Amatore, C. u.a.: Efficient palladium-catalyzed
synthesis of unsymmetrical donor-acceptor biaryls
and polyaryls. In: J. organomet. chem., 1990, Vol.390,
S.389-398;

- 54 Katalysierte Kopplung von Arylmagnesiumhalogeniden und Bromarylcarbonsäureverbindungen zur
Herstellung von Biphenylcarbonsäuren
- 57 Verfahren zur Herstellung von Biphenylcarbonsäuren
durch katalysierte Umsetzung einer Aryl-Grignard-Verbin-
dung mit einer Bromarylcarbonsäureverbindung.

DE 196 32 643 C 1

Die Erfindung betrifft ein Verfahren, durch das unsymmetrisch substituierte Biphenylcarbonsäuren in hohen Ausbeuten erhalten werden können. Darüber hinaus betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von Flüssigkristallen und pharmazeutisch wirksamen Substanzen, die ein Biphenylgerüst enthalten.

Insbesondere Angiotensin-II-Inhibitoren enthalten als Strukturbestandteil Biphenyl. Bei der Herstellung dieser pharmazeutisch wirksamen Substanzen bietet sich folglich die Verwendung von unsymmetrisch substituierten Biphenylen als Ausgangs- oder Zwischenprodukt an, von dem ausgehend die Zielverbindung schließlich vollständig synthetisiert wird. Es besteht somit ein besonderes Bedürfnis nach einfachen und zuverlässigen Verfahren zur Herstellung von unsymmetrisch substituierten Biphenylen, die sich in einem wirtschaftlichen Gesamtverfahren sinnvoll einsetzen lassen. Hierzu ist ganz besonders eine hohe Selektivität bei hoher Ausbeute gefordert. Eine besondere Bedeutung kommt in diesem Zusammenhang den mit einer Carboxylgruppe funktionalisierten Biphenyl-Derivaten zu.

Unsymmetrisch substituierte Biphenyl- bzw. Biaryl-Verbindungen sind aber auch ganz besonders geeignet als flüssigkristalline Verbindungen oder als Bestandteil elektrooptischer Komponenten, insbesondere im Bereich der nicht-linearen Optik.

Klassische Methoden zum Aufbau von unsymmetrisch substituierten Biphenylen umfassen unter anderem die Gomberg-Bachmann (J. Org. Chem. 49 (1984) 1594) und die Ullmann-Reaktion (Synthesis 1974, 9.). Sie zeichnen sich regelmäßig durch schlechte Ausbeuten und Selektivitäten aus. Die Einführung von Syntheseverfahren unter Verwendung von metallorganischen Kupplungsreagenzien hat in den letzten Jahren die Verfügbarkeit einer Reihe von Biphenylderivaten entscheidend verbessert. Auf die Herstellung von Biphenylcarbonsäuren trifft dies allerdings nur in eingeschränktem Maß zu.

Im Stand der Technik sind die Synthesen für Biphenylcarbonsäuren mit einer Carboxylgruppe in ortho-Stellung bezüglich der zentralen Aryl-Aryl-Verknüpfung und Biphenylderivate mit einer meta- oder para-ständigen Carbonsäurefunktion zu unterscheiden.

Für die Herstellung von Biphenylcarbonsäuren mit Carboxylgruppe in der o-Stellung wird in der Literatur die Umsetzung von o-Methoxy- oder o-Fluorphenyloxazolinen mit Arylmagnesiumhalogen- oder Lithiumverbindungen als präparative Methode der Wahl herausgestellt (Org. Synthesis 71 (1993) 107). Diese häufig angewandte Synthesestrategie (z. B. J. Med. Chem. 34 (1991) 2525) ermöglicht zwar die Herstellung einer Reihe von Zielverbindungen in guten Ausbeuten, leidet jedoch unter der immanent hohen Stufenzahl, die zusätzlich zur eigentlichen Kopplungsreaktion durch Aufbau des Oxazolinringes und seiner späteren Rücküberführung in die gewünschte Carboxylfunktionalität nötig ist. Auch die Variante durch Reaktion eines sterisch anspruchsvollen o-Methoxybenzoesäureesters mit einer geeigneten Aryl-Grignard-Verbindung (Bull. Chem. Soc. Jpn. 66 (1993) 3034) bringt keine Verbesserung dieser Situation.

Im Journal of Organometallic Chemistry, 390 (1990) 389—398, wird schematisch die Umsetzung von Arylhalogeniden mit Aryl-Grignard-Verbindungen beschrieben. Nach diesem Schema ist theoretisch eine Umsetzung mit einer Bromarylverbindung möglich. In den Erläuterungen zu dem Schema wird aber hervorgehoben, daß der Einsatz von Grignard-Reagenzien praktisch auf die Umsetzung von Aryliodiden begrenzt ist, insbesondere dann, wenn zusätzlich elektronenziehende Substituenten zugleich an dem aromatischen Ring vorhanden sind. Die konkret beschriebenen Umsetzungen erfassen weiterhin nicht den Einsatz von Bromarylcarbonsäure. Vielmehr werden alle beschriebenen Bromarylverbindungen mit Organozinkverbindungen umgesetzt und alle Carbonsäuren werden als Iodverbindungen eingesetzt.

Die ortho-verknüpften Biphenylcarbonsäuren können auch wie die mittels der obigen Meyers-Kopplung nicht synthetisierbaren Biphenylderivate mit Carboxylfunktionen in meta- und para-Stellung durch die Verseifung der korrespondierenden Biphenylnitrile (EP-A-299789), -carbonsäureamide (Angew. Chem. 61 (1949) 183), oder -carbonsäureester (US-A-4242121) hergestellt werden. Diese wiederum können nach dem Stand der Technik durch Nickel- oder Palladium katalysierte Kopplung eines Bromphenylnitrils, -amids oder -esters mit einer geeigneten Bor-(Tetraedron Lett. 26 (1985) 5997), Zink-(J. Organomet. Chem. 390 (1990) 389) oder Zinn-(Angew. Chem. 98 (1986) 504) organischen Arylverbindung hergestellt werden. Alle unter dieses Schema fallende Synthesestrategien weisen bis zum letztendlichen Erhalt der gewünschten, nicht derivatisierten Biphenylcarbonsäure eine unökonomisch hohe Stufenzahl auf. Dies ist bedingt durch die zusätzlich zu der eigentlichen Kopplungsreaktion durchzuführende Herstellung des metallorganischen Kopplungspartners — in der Regel aus einer korrespondierenden Grignard-Verbindung — und die nach der Kopplung durchzuführende Generierung der Carboxylfunktionen aus der jeweiligen Vorläuferfunktion.

Auf Grund der einfachen und günstigen Verfügbarkeit der isomeren Brombenzoesäuren ist deren direkte Kopplung mit einer geeigneten Aryl-Grignard-Verbindung (dem regelmäßig am günstigsten zur Verfügung stehenden metallorganischen Reagenz) zum Aufbau von Biphenylcarbonsäuren wünschenswert. Eine solche Umsetzung ist bisher nicht realisiert und beschrieben worden. Ein Grund hierfür liegt sicherlich in dem Umstand, daß bei der Umsetzung einer Carbonsäure mit einem Grignard-Reagenz zunächst eine Deprotonierung der Carbonsäure stattfindet. Zugleich wird Grignard-Reagenz verbraucht und es ist eine Ausfällung der Carbonsäure (jetzt als Halogenmagnesiumsalz gebunden) zu befürchten. Hierbei würden zwei Reaktionspartner der erwünschten Reaktion in der vorgeschalteten schnelleren Übertragung eines Wasserstoffatoms der Carbonsäure auf die Grignard-Verbindung bereits verbraucht. Die gegenüber den korrespondierenden Iodverbindungen stark verminderte Reaktivität der Brombenzoesäuren ließ deren erfolgreiche Kupplung zu Biphenylcarbonsäuren unwahrscheinlich erscheinen.

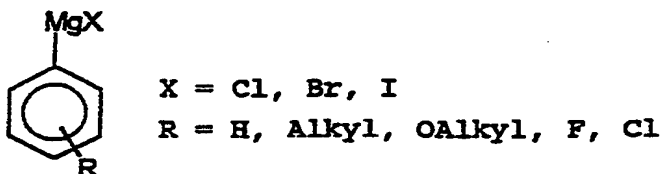
Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein einfach durchzuführendes Verfahren bereitzustellen, durch das unsymmetrisch substituierte Biphenyl- bzw. Biarylcarbonsäuren in hoher Selektivität bei hoher Ausbeute erhalten werden können. Ein übergeordnetes Ziel der Erfindung liegt aber auch darin, ein Gesamtverfahren zu

ermöglichen, durch das sich Verbindungen erhalten lassen, die einen Biphenyl- bzw. Biaryl-Strukturbestandteil enthalten. Eine hochselektive, einfache und vor allem wirtschaftliche Synthese der unsymmetrisch substituierten Biphenylcarbonsäuren ermöglicht eine einfache Synthese solcher Zielverbindungen wie beispielsweise einige Angiotensin-II-Inhibitoren.

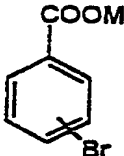
Überraschenderweise wurde nun festgestellt, daß bei der Umsetzung von Bromarylcarbonsäuren mit Aryl-Grignard-Verbindungen die Carbonsäuresalze noch in ausreichend hoher Konzentration in den für eine derartige Reaktion relevanten Lösungsmitteln löslich sind, um für eine Kopplung des Heck- bzw. Suzuki-Types zur Verfügung zu stehen.

Es wurde nun weiterhin festgestellt, daß sich Brombenzoesäuren durch die Behandlung mit mehr als einem Äquivalent einer Aryl-Grignard-Verbindung in einer Palladium-Komplex katalysierten Reaktion zu Magnesiumsalzen von Biphenylcarbonsäuren umsetzen lassen. Im Verlauf der Aufarbeitung werden daraus die gewünschten freien Biphenylcarbonsäuren in Freiheit gesetzt. Diese Reaktion ist dahingehend zu verstehen, daß nach der Generierung des Halogen-Magnesium-Salzes der Brombenzoesäure dieses mit weiterem Grignard-Reagenz im Sinne einer Heck- oder Suzuki-Kupplung reagiert und dabei die zentrale C—C-Bindung des Biphenylgerüsts aufgebaut wird. Des weiteren wurde gefunden, daß auch auf anderem Wege hergestellte Salze der Brombenzoesäuren im Sinne des Aufbaues eines Biphenylgerüsts und somit unter Bildung des Salzes einer Biphenylcarbonsäure reagieren. Diese Salze können dabei sowohl als isolierte Substanz eingesetzt oder auch in situ hergestellt und anschließend der Palladium katalysierten Kopplungsreaktion unterworfen werden. Wird das Salz einer Carbonsäure als Kopplungskomponente eingesetzt, so kann die Synthese mit einem Äquivalent der Grignard-Verbindung zum vollständigen Umsatz gebracht werden. Ausgehend von einfach und wohlfeil zugänglichen Basischemikalien stellt das hier beschriebene Herstellungsverfahren (insbesondere geringe Stufenzahl) einen bisher unerreicht einfachen und ökonomischen Zugang zu Biphenylcarbonsäuren dar.

Die Erfindung betrifft also ein Verfahren zur Herstellung von Biphenylcarbonsäuren, wobei eine Aryl-Grignard-Verbindung der allgemeinen Formel



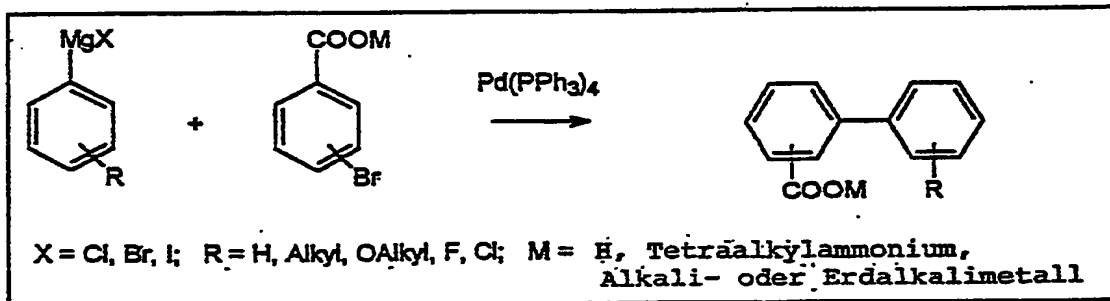
umgesetzt wird mit einer Bromarylcarbonsäureverbindung mit der folgenden allgemeinen Formel



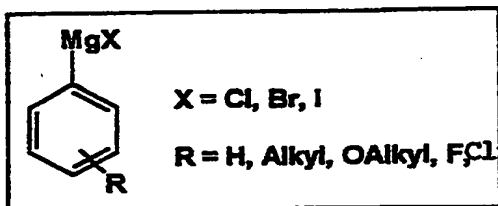
M = Wasserstoff, Tetraalkylammonium, Alkali- oder Erdalkalimetall. (Tetraalkylammonium bedeutet, daß der Stickstoff hier C₁ bis C₄ Alkylgruppen trägt.) Weitere Ausführungsformen der Erfindung werden in den Ansprüchen angegeben. Es hat sich insbesondere bewährt die Reaktion mit einem Pd-Komplex-Katalysator durchzuführen. Weiterhin ist es möglich die katalysierte Reaktion unter Cokatalyse eines Zinksalzes durchzuführen.

Es hat sich gezeigt, daß sich die Reaktionslösungen nach vollständig abgelaufener Reaktion ganz besonders einfach aufarbeiten lassen, um das Produkt zu erhalten. Im allgemeinen läßt sich die erhaltene unsymmetrisch substituierte Biphenylcarbonsäure leicht aus dem Reaktionsgemisch abtrennen (Ausfällung/Kristallisation aus der organischen Phase). Hierbei erhält man das Produkt in hoher Reinheit.

Bei der Umsetzung der Aryl-Grignard-Verbindung und der Bromarylcarbonsäure Verbindung kommt es zu folgender Reaktion:

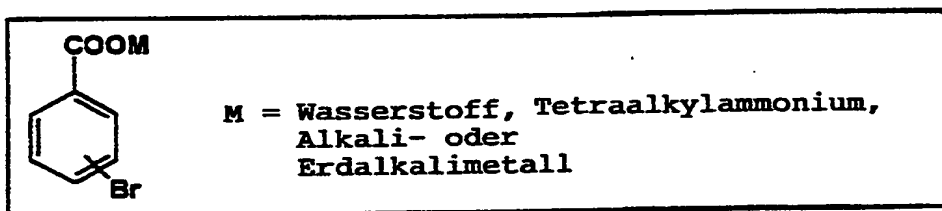


Die erfindungsgemäß einzusetzende Aryl-Grignard-Verbindung entspricht der folgenden allgemeinen Formel



Selbstverständlich kann der aromatische Kern auch noch weiter substituiert sein, soweit dadurch nicht die Reaktivität der Grignard-Verbindung beeinträchtigt wird. Insbesondere Acetalfunktionen stören die Reaktion nicht. Der Ausdruck "Alkyl" umfaßt hier prinzipiell jegliche Art von substituierten oder nicht substituierten Alkyl- oder Cycloalkyl-Resten mit 1 bzw. 3 bis 20 Kohlenstoffatomen. Wie Untersuchungen der Anmelderin jetzt gezeigt haben, sind lineare oder verzweigte Alkylsubstituenten mit einer höheren Anzahl an Kohlenstoffatomen durchaus realisierbar, wobei aber eine Obergrenze vermutlich bei etwa 25 bis 30 Kohlenstoffatomen liegen dürfte.

Die erfindungsgemäß einzusetzende Bromarylcarbonsäureverbindung entspricht der folgenden allgemeinen Formel:



Tetraalkylammonium bedeutet eine Ammoniumgruppe, die mit 4 C₁—C₆ Alkylgruppen substituiert ist.

Auch die Bromarylcarbonsäureverbindung kann noch weitere Substituenten tragen, die den oben angegebenen Definitionen entsprechen. Auch hier werden vernünftige Grenzen allenfalls durch eine unerwünschte Reaktivität oder sterische Hinderung der zusätzlichen Substituenten gesetzt. Als Drittsubstituent sind in der Bromarylcarbonsäureverbindung alle Funktionalitäten wählbar, die mit einer Grignard-Funktionalität kompatibel sind.

Als Katalysator eignen sich alle Pd⁰-Komplexe (wie beispielsweise Pd(PPh₃)₄), die in der dieser Erfindung zugrunde liegenden (oft Suzuki- oder Heck-Kupplung genannten) Reaktion bekanntermaßen katalytisch aktiv sind. Die katalytisch wirksamen Pd⁰-Spezies können auch in situ aus Palladium(II)-Verbindungen hergestellt werden. In einer bevorzugten Durchführungsform wird die katalytisch aktive Spezies durch Einsatz einer Mischung aus PdCl₂ und Triphenylphosphin (im molaren Verhältnis von 1 : 2) unter dem Einfluß der Grignard-Verbindung in situ erzeugt. Die als Katalysator eingesetzte Palladiumverbindung kann in einer molaren Konzentration von 0,01 bis 20% (bezogen auf die Bromarylcarbonsäureverbindung) sinnvoll eingesetzt werden. Größere Einsatzmengen an Katalysator beeinträchtigen den Verlauf der Reaktion nicht, sind jedoch im Sinne einer ökonomischen Synthesedurchführung nicht sinnvoll. Die eingesetzte Katalysatormenge ist vorzugsweise in der Größenordnung von einem bis zu wenigen mol-%.

Der Verlauf der Reaktion wird durch die Verwendung eines Zinksalzes als Cokatalysator hinsichtlich Reproduzierbarkeit, Produktqualität und Ausbeute günstig beeinflusst. Die als Cokatalysator eingesetzte Zinkverbindung kann in einer molaren Konzentration von 0,01 bis 20% (bezogen auf die Bromarylcarbonsäureverbindung) sinnvoll eingesetzt werden. Größere Einsatzmengen an Cokatalysator beeinträchtigen den Verlauf der Reaktion nicht, sind jedoch im Sinne einer ökonomischen Synthesedurchführung und mit Blick auf die Entsorgung der Syntheserückstände nicht sinnvoll. Die eingesetzte Cokatalysatormenge ist vorzugsweise in der Größenordnung von einem bis zu wenigen mol-%. Im besonderen hat sich die Verwendung von Zinkchlorid als Cokatalysator bewährt. Als Reaktionsmedium eignen sich gegenüber Aryl-Grignard-Verbindungen inerte Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran, andere cyclische Ether, acyclische Ether oder Acetale. Bevorzugt wird die Reaktion in Tetrahydrofuran oder 2-Methyltetrahydrofuran durchgeführt.

Die Reaktionstemperatur kann im Bereich von 10°C bis 100°C gewählt werden. Bevorzugt werden die Reaktionen im Temperaturbereich zwischen 20° und 80°C durchgeführt.

Mit der hier beschriebenen Methode können unsymmetrisch substituierte Biphenylcarbonsäuren mit beliebigem Substitutionsmuster bezüglich der Stellung der Substituenten (ortho, meta, para) hergestellt werden.

Die Erfindung wird in den folgenden Beispielen näher erläutert.

Beispiel 1

4-Nethylphenylmagnesiumchlorid (500 g; 30%-ige Lösung in Tetrahydrofuran) wurde zu einer Lösung von 2-Brombenzoesäure (101 g), Palladium(II)chlorid (0,892 g), Triphenylphosphin (2,64 g) und Zink(II)chlorid (0,686

g) in 300 ml Tetrahydrofuran über einen Zeitraum von 4 h bei Rückflußtemperatur zugetropft (HPLC: 4'-Methylbiphenyl-2-carbonsäure > 90%). Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde Tetrahydrofuran im Vakuum entfernt. Anschließend wurden 140 ml Wasser, 200 ml Toluol und 84 g 25%-ige Salzsäure zugegeben. Nach Abtrennen der wäßrigen Phase wurden 270 g Wasser und 44 g 50%-ige Natronlauge zugegeben. Die organische Phase wurde entfernt und unlösliches Material abfiltriert. Durch Zugabe von 84 g 25%-ige Salzsäure wurde das Produkt gefällt. Man erhielt 4'-Methylbiphenyl-2-carbonsäure als Feststoff (86 g; 81%), Schmp. 145–147°C, ¹H NMR (CDCl₃): 2.39 (s, 3H), 7.19 (d, 2H), 7.23 (d, 2H), 7.34–7.43 (m, 2H), 7.54 (t, 1H), 7.93 (d, 1H), 12.1 (s, 1H).

Beispiel 2

4-Methylphenylmagnesiumchlorid (500 g; 30%-ige Lösung in Tetrahydrofuran) wurde zu einer Lösung von 2-Brombenzoesäure (10 g), Palladium(II)chlorid (0,36 g) und Triphenylphosphin (1,1 g) in 50 ml Tetrahydrofuran über einen Zeitraum von 4 h bei Rückflußtemperatur zugetropft (HPLC: 4'-Methylbiphenyl-2-carbonsäure = 79%).

Beispiel 3

4-Methoxyphenylmagnesiumchlorid (103 g; 21%-ige Lösung in Tetrahydrofuran) wurde zu einer Lösung von 3-Brombenzoesäure (10 g), Palladium(II)chlorid (0,089 g), Triphenylphosphin (0,26 g) und Zink(II)chlorid (0,068 g) in 60 ml Tetrahydrofuran über einen Zeitraum von 3 h bei Rückflußtemperatur zugetropft (HPLC: 4'-Methoxybiphenyl-3-carbonsäure > 90%). Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde Tetrahydrofuran im Vakuum entfernt. Anschließend wurden 60 ml Wasser, 60 ml Toluol und 8 g 25%-ige Salzsäure zugegeben. Nach heißer Filtration und Abtrennen der wäßrigen Phase bei ~ 80°C kristallisierte 4'-Methoxybiphenyl-3-carbonsäure als Feststoff (8,5 g, 75%), Schmp. 200–203°C, ¹H-NMR (CDCl₃): 3.90 (s, 3H), 7.00 (d, 2H), 7.51–7.58 (m, 3H), 7.79 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.31 (s, 1H), 10.5 (s, 1H).

Beispiel 4

2-Methylphenylmagnesiumbromid (106 g; 19%-ige Lösung in Tetrahydrofuran) wurde zu einer Lösung von 4-Brombenzoesäure (10 g), Palladium(II)chlorid (0,089 g), Triphenylphosphin (0,26 g) und Zink(II)chlorid (0,068 g) in 60 ml Tetrahydrofuran über einen Zeitraum von 6 h bei Rückflußtemperatur zugetropft (HPLC: 2'-Methylbiphenyl-4-carbonsäure > 90%). Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde Tetrahydrofuran im Vakuum entfernt. Anschließend wurden 90 ml Wasser, 150 ml Toluol und 8 g 25%-ige Salzsäure zugegeben. Nach heißer Filtration und Abtrennen der wäßrigen Phase bei ~ 80°C kristallisierte 2'-Methylbiphenyl-4-carbonsäure als Feststoff (8,7 g; 82%), Schmp. 182–185°C, ¹H NMR (CDCl₃): 2.39 (s, 3H), 7.24–7.31 (m, 4H), 7.44 (d, 2H), 8.18 (d, 2H), 11.3 (s, 1H).

Beispiel 5

4-Methylphenylmagnesiumchlorid (77 g; 20%-ige Lösung in Tetrahydrofuran) wurde zu einer Lösung von Lithium(2-brombenzoat) (21 g), Palladium(II)chlorid (0,18 g), Triphenylphosphin (0,53 g) und Zink(II)chlorid (0,14 g) in 50 ml Tetrahydrofuran über einen Zeitraum von 5 h bei Rückflußtemperatur zugetropft (HPLC: 4'-Methylbiphenyl-2-carbonsäure = 91%).

Beispiel 6

4-Methylphenylmagnesiumchlorid (76 g; 20%-ige Lösung in Tetrahydrofuran) wurde zu einer Lösung von Natrium(2-brombenzoat) (22 g), Palladium(II)chlorid (0,18 g), Triphenylphosphin (0,53 g) und Zink(II)chlorid (0,14 g) in 50 ml Tetrahydrofuran über einen Zeitraum von 5 h bei Rückflußtemperatur zugetropft (HPLC: 4'-Methylbiphenyl-2-carbonsäure = 74%).

Beispiel 7

4-Methylphenylmagnesiumchlorid (76 g, 20%-ige Lösung in Tetrahydrofuran) wurde zu einer Lösung von Magnesium(2-brombenzoat) (21 g), Palladium(II)chlorid (0,18 g), Triphenylphosphin (0,53 g) und Zink(II)chlorid (0,14 g) in 50 ml Tetrahydrofuran über einen Zeitraum von 5 h bei Rückflußtemperatur zugetropft (HPLC: 4'-Methylbiphenyl-2-carbonsäure = 95%).

Beispiel 8

4-Methylphenylmagnesiumchlorid (76 g; 20%-ige Lösung in Tetrahydrofuran) wurde zu einer Lösung von Calcium(2-brombenzoat) (22 g), Palladium(II)chlorid (0,18 g), Triphenylphosphin (0,53 g) und Zink(II)chlorid (0,14 g) in 50 ml Tetrahydrofuran über einen Zeitraum von 5 h bei Rückflußtemperatur zugetropft (HPLC: 4'-Methylbiphenyl-2-carbonsäure = 89%).

Beispiel 9

4-Methylphenylmagnesiumchlorid (76 g; 20%-ige Lösung in Tetrahydrofuran) wurde zu einer Lösung von

Tetrabutylammonium (2-brombenzoat) (44 g), Palladium(II)chlorid (0,18 g), Triphenylphosphin (0,53 g) und Zink(II)chlorid (0,14 g) in 50 ml Tetrahydrofuran über einen Zeitraum von 5 h bei Rückflußtemperatur zuge-
tropft (HPLC: 4'-Methylbiphenyl-2-carbonsäure = 21%).

Beispiel 10

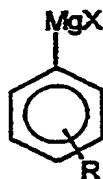
4-Chlorphenylmagnesiumbromid (560 g; 10%-ige Lösung in Tetrahydrofuran) wurde zu einer Lösung von 4-Brombenzoesäure (24 g), Palladium(II)chlorid (0,21 g), Triphenylphosphin (0,63 g) und Zink(II)chlorid (0,16 g) in 100 ml Tetrahydrofuran über einen Zeitraum von 5 h bei Rückflußtemperatur zugetropft (HPLC: 4'-Chlorbiphenyl-4-carbonsäure = 71%). Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde Tetrahydrofuran im Vakuum entfernt. Anschließend wurden 100 ml Wasser, 100 ml Toluol und 20 g 25%-ige Salzsäure zugegeben. Der ungelöste Feststoff wurde abgetrennt und aus 75 ml Essigsäure umkristallisiert. Man erhielt 4'-Chlorbiphenyl-4-carbonsäure als Feststoff (17 g; 61%), Schmp. 275–280°C, ¹H NMR (DMSO–D₆): 7.57 (d,2H), 7.79 (d,2H), 7.80 (d,2H), 8.05 (d,2H), 13.0 (s,1H).

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Biphenylcarbonsäuren, wobei eine Aryl-Grignard-Verbindung der allgemeinen Formel

20

25



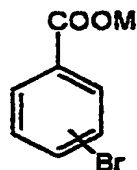
X = Cl, Br, I

R = H, Alkyl, OAlkyl, F, Cl

30

umgesetzt wird mit einer Bromarylcarbonsäureverbindung mit der folgenden allgemeinen Formel

35



40

M = Wasserstoff, Tetraalkylammonium, Alkali- oder Erdalkalimetall.

2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei bei Temperaturen zwischen 10 und 100°C gearbeitet wird.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, wobei die Bromarylcarbonsäureverbindung in Lösung vorgelegt und eine Lösung der Aryl-Grignard-Verbindung über einen Zeitraum von 1 bis 8 h allmählich zugetropft wird.

45

4. Verfahren nach einem der vorstehenden Ansprüche, wobei die Reaktion mit einem Pd-Komplex als Katalysator durchgeführt wird.

5. Verfahren nach Anspruch 4, wobei die Palladium katalysierte Reaktion unter Cokatalyse eines Zinksalzes durchgeführt wird.

50

55

60

65